

Синтез новых тиетанилпроизводных 1,2,4-триазола и имидазола

Шарипов И.М., Гильманова А.Г., Валиева А.Р., Макарова Н.Н., Исхакова Г.Ф., Клен Е.Э.

ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, Ленина, 3, Уфа. Тел: (347)274 42 56; E-mail: khaliullin_ufa@yahoo.com

Получены новые производные 1,2,4-триазола и имидазола, содержащие тиетановый цикл. Изучены их физико-химические свойства и спектральные характеристики

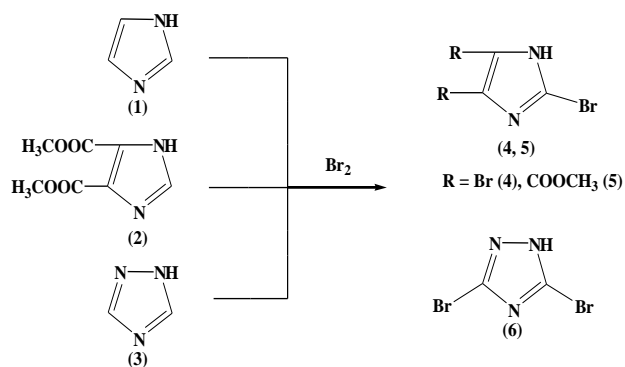
Введение

Значение производных имидазола и 1,2,4-триазола очень велико. На их основе получены лекарственные препараты, применяемые для лечения грибковых и вирусных инфекций, онкологических заболеваний. Имидазольное ядро входит в состав таких важных для организма человека веществ, как азотистые основания, витамины, ферменты и аминокислоты.

Цель нашего исследования - разработка методов синтеза 1-(тиетанил-3)имидазолов и 1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолов, исследование их химических свойств и наработка с целью изучения биологической активности.

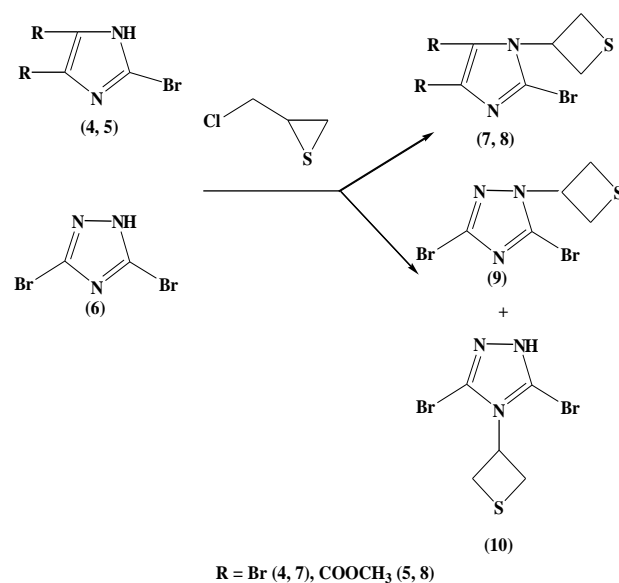
Результаты и обсуждение

В качестве исходных соединений нами были использованы имидазол (1), диметилэфир имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (2), синтезированный по известной методике¹, и 1,2,4-триазол (3), последующим бромированием^{2,3} которых были получены соответственно 2,4,5-трибромимидазол (4), диметилэфир 2-бромимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (5) и 3,5-дибром-1,2,4-триазол (6) (схема №2).



С целью синтеза тиетанилазолов была изучена реакция алкилирования бромпроизводных имидазола и 1,2,4-триазола 2-хлорметилтиираном. Установлено, что оптимальными условиями алкилирования являются проведение реакции азолов с эквимольным количеством 2-хлорметилтиирана в присутствии водной щелочи при температуре 50 – 55 °С. В результате тиран-тиетановой перегруппировки⁵ образуются 1-(тиетанил-3)-2,4,5-трибромимидазол (7), диметилэфир 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (8), 3,5-

дибром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол⁴ (9) и 3,5-дибром-4-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол (10) с количественными выходами (схема №2).



Спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений содержат характерные сигналы протонов тиетанового цикла в виде двух триплетов, соответствующих двум S(CH)₂ - группам, и мультиплета, соответствующего NCH - группе, а также сигналы протонов заместителей в 4 и 5 положениях имидазола.

Наличие в структуре синтезированных соединений подвижного атома брома определяет их способность вступать в реакции нуклеофильного замещения. Поэтому нами были изучены реакции 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазола (8) и 3,5-дибром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазола (9) с O-, N-, S-нуклеофилами.

Установлено, что при кипячении соединений 7 и 9 с алколятами натрия в среде соответствующего спирта происходит замещение атом брома во 2 положении имидазола и 5 положении 1,2,4-триазола на остаток спирта, и образуются соответствующие 2-алкокси-4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолы (11) и 5-алкокси-3-бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолы (12) с выходами до 90% (схема №3).

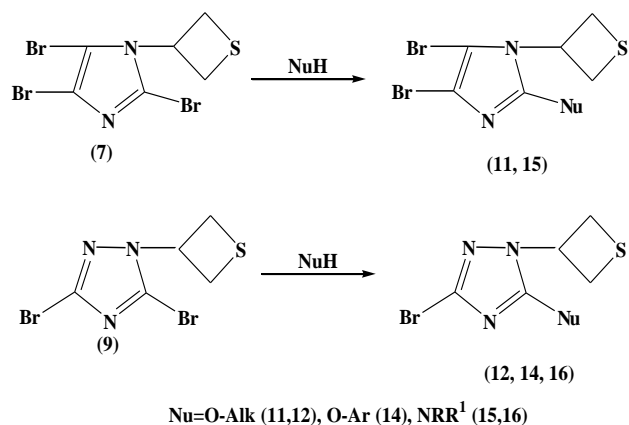


Схема 3

При взаимодействии 3,5-дибром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазола с натрия гидроксидом образуется 5-бром-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он (13) с выходом 85%.

Нами было изучено взаимодействие 3,5-дибром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазола (9) с фенолятами. Установлено, что при нагревании соединения 9 с фенолами в среде бутанола-1 в присутствии калия гидроксида происходит замещение атома брома по 5 положению триазольного кольца, и образуются соответствующие 5-арилокси-3-бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолы (14) с выходами 40 – 93% (схема №3).

Замещение атома брома на фрагмент амина проводили кипячением 1-(тиетанил-3)-2,4,5-трибромимидазола (7) в среде самого амина, а 3,5-дибром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазола (9) – с избытком амина в бутаноле-1. В результате образуются соответствующие 2-R-амино-4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолы (15) и 5-R-амино-3-бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолы (16) с выходами до 90% (схема №3).

Взаимодействие 1-(тиетанил-3)-2,4,5-трибромимидазола (7) и 3,5-дибром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазола (9) с S-нуклеофилами (этилмеркаптаном, меркаптофенолом, тиогликолевой кислотой) приводит к замещению атома брома в 5 положении с образованием 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-сульфанил]уксусной кислоты (17), 3-бром-5-этилсульфанил- (18), 3-бром-5-фенилсульфанил-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолов (19) и 2-[1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазилил-5-сульфанил]уксусной кислоты (20) с количественными выходами (схема 4).

С целью синтеза новых биологически активных веществ были синтезированы различные производные гетерилсульфанилуксусных кислот: соли, эфиры, гидразиды и арилметилиденгидразиды.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной

хроматографии, строение доказано данными ИК - и ЯМР – спектроскопии и масс-спектрометрии.

Фармакологический скрининг синтезированных соединений на наличие антидепрессивной, гемореологической и антиагрегационной активности выявил соединения перспективные для дальнейших углубленных испытаний.

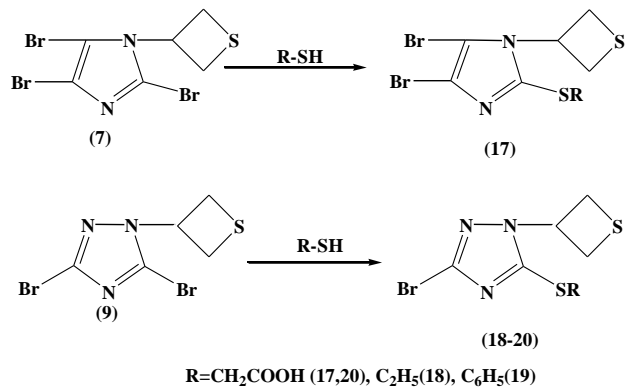


Схема 4

Выводы

Таким образом, нами разработаны удобные методы синтеза новых тиетанилазолов - 1-(тиетанил-3)-2,4,5-трибромимидазола, диметилового эфира 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты, 3,5-дибром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазола и 3,5-дибром-4-(тиетанил-3)-1,2,4-триазола - позволяющие получать индивидуальные вещества высокой степени чистоты с количественными выходами.

Изучены их химические свойства и разработаны методы синтеза потенциально биологически активных алкокси-, арилокси-, amino- и сульфанилпроизводных.

Библиографический список

1. Виноградова, Н.Б. Диметилловый эфир имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты / Н.Б. Виноградова, Н.В. Хромов-Борисов // Методы получения химических реактивов и препаратов.- М.: ИРЕА, 1966.- С. 40-44.
2. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б. // Практические работы по химии гетероциклов. – Изд-во Ростовского университета, 1998. – 160 с.
3. Гринштейн В.Я., Страдинь А.А. // Химия гетероциклических соединений. 1969. № 6. С. 1114 – 1117.
4. Клен Е.Э., Халиуллин Ф.А., Исакова Г.Ф. // Журнал органической химии. 2005. Т. 41. С. 1881 – 1882.
5. Фокин А.В., Коломиец А.Ф. Химия тиранов. М.: Химия, 1978, С. 38.